

治疗造血干细胞移植相关血栓性微血管病的新药 Narsoplimab

A novel drug for treating thrombotic microangiopathy associated with hematopoietic stem cell transplantation – Narsoplimab

阮婷婷¹, 贾岩岩¹, 杜华情¹,
卞婷婷²

(1. 南京医科大学 附属妇产医院/南京市妇幼保健院 药学部, 江苏 南京 210004; 2. 扬州大学医学院 附属扬州妇幼保健院 药学部, 江苏 扬州 225006)

RUAN Ting – ting¹, JIA Yan – yan¹,
DU Hua – qing¹, BIAN Ting – ting²

(1. Department of Pharmacy, Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital, Nanjing 210004, Jiangsu Province, China; 2. Department of Pharmacy, Yangzhou Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225006, Jiangsu Province, China)

基金项目: 江苏省药学会 – 奥赛康医院药学科
研基金资助项目(A201926)

作者简介: 阮婷婷(1987 –), 女, 主管药师, 主
要从事妇科药学相关工作与研究

通信作者: 卞婷婷, 主管药师

Tel: (0514) 80827075

E – mail: btt474119259@163.com

摘要: Narsoplimab 于 2025 年 12 月 24 日由美国食品药品监督管理局批准, 成为首个用于治疗 2 岁及以上儿童与成人造血干细胞移植相关血栓性微血管病(TA – TMA)的药物。TA – TMA 是造血干细胞移植(HSCT)后较为常见且病情凶险的一类并发症, 具有较高死亡率。TA – TMA 与内皮损伤有关, 可激活补体凝集素途径, 甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 – 2(MASP – 2)是该途径中的关键酶。Narsoplimab 是一种人源单克隆抗体, 能够特异性结合并抑制 MASP – 2, 可降低受损组织中的补体激活, 同时不破坏补体在抗感染中的有益作用, 在多项真实世界研究中显示出了较高的缓解率。现对 Narsoplimab 的作用机制、药效学特征、药代动力学特点、临床研究进展及安全性研究现状等做一分析与介绍。

关键词: Narsoplimab; 造血干细胞移植相关血栓性微血管病; 甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 – 2

DOI: 10.13699/j.cnki.1001 – 6821.2026.04.015

中图分类号: R973 **文献标志码:** B

文章编号: 1001 – 6821(2026)04 – 0548 – 04

Abstract: Narsoplimab was first approved by the U. S. Food and Drug Administration (FDA) on December 24, 2025, for the management of thrombotic microangiopathy following hematopoietic stem cell transplantation (TA – TMA) in children aged 2 years and older and adults. As a serious complication of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), TA – TMA is characterized by high mortality. TA – TMA is associated with endothelial injury and can activate the complement agglutinin pathway, where mannose – binding agglutinin – related serine protease – 2 (MASP – 2) is a key enzyme. Narsoplimab is a humanized monoclonal antibody that specifically binds to and inhibits MASP – 2, thereby reducing complement activation in damaged tissues without compromising the beneficial role of complement in anti – infection. Multiple real – world studies have demonstrated a high response rate. This article provides an overview of the mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical studies, and safety profile of Narsoplimab.

Key words: narsoplimab; hematopoietic stem cell transplant – associated thrombotic microangiopathy; mannan – binding lectin – associated serine protease 2

移植相关血栓性微血管病(transplant-associated thrombotic microangiopathy, TA-TMA)是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)^[1]中常见且严重的并发症,患者预后差,死亡率高。其特征表现为微血管病性溶血性贫血、血小板减少及终末器官损伤,该病的主要驱动因素被认为是内皮细胞的多次损伤,导致免疫和补体系统被异常激活^[2]。目前最常用依库珠单抗(Eculizumab)超说明书治疗TA-TMA,但对于难治性TA-TMA以及对依库珠单抗无应答的患者预后极差,据报道死亡率高达80%^[3]。2025年12月24日移植相关血栓性微血管病首次获批的药物Narsoplimab,适用于2岁及以上儿童和成人,该药在移植后补体介导微血管病的治疗中实现了重要突破,填补了该领域的治疗空缺。本文旨在对Narsoplimab的作用机制、药效学特征、药代动力学特点、临床研究进展及安全性研究现状等做一分析与介绍。

1 作用机制

TA-TMA的发生发展及病理生理机制与HSCT相关的内皮损伤激活补体系统有重要相关性。补体激活途径包括经典途径、替代途径以及凝集素途径。最新临床与转化研究显示三条途径均可能参与TA-TMA的发病机制,这为治疗方案提供了更多选择^[2]。凝集素途径通过甘露醇结合凝集素(mannitol-binding lectin, MBL)等识别病原体糖类结构激活,进而激活甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶(mannan-binding lectin-associated serine protease, MASP)-1/2,其中MASP-2为关键效应酶,激活MASP-2可裂解C4和C2,形成C3转化酶C4b2b,这一过程启动一系列酶促反应,最终激活C3和C5,产生过敏毒素C3a和C5a,沉积C3b,并形成膜攻击复合物C5b-9^[4]。Narsoplimab源自人源噬菌体文库中分离的前体单链抗体,通过轻链重排技术改造,最终转化为全长人源免疫球蛋白IgG4同种型。Narsoplimab可特异性的结合凝集素途径的关键效应酶MASP-2,阻断凝集素依赖性补体成分C3和C4的激活,同时保留经典途径和替代途径的完整功能,不破坏补体在抗感染中的有益作用^[5]。

2 药效学

Narsoplimab的药效学特征在动物模型中得到了验证。研究表明,Narsoplimab与人MASP-2的酶原形式和酶活性形式均具有高亲和力(KD分别为0.062 nM和0.089 nM),且相对于密切相关的丝氨酸蛋白酶补体成分1r亚组分(complement component 1r

subcomponent, C1r)、C1s、MASP-1和MASP-3的选择性比大于5 000倍^[6]。在90%血清中进行功能性试验,Narsoplimab以高效价(IC₅₀ = 3.4 nM)抑制了人血清中的凝集素通路激活,而在食蟹猴血清中的效价则低约10倍(IC₅₀ = 33 nM)。对食蟹猴单次静脉注射0.5 mg·kg⁻¹或1.5 mg·kg⁻¹后,离体凝集素通路活性分别被抑制60%和90%,并随着时间作用逐渐减弱。对食蟹猴单次静脉注射5 mg·kg⁻¹后,凝集素通路活性几乎被完全抑制,该抑制作用持续超过1周,随后缓慢减弱。该实验标明Narsoplimab对凝集素通路的活性抑制程度和持续时间随给药剂量依赖性增加。基于Narsoplimab在人类中高于食蟹猴的功能效价,预计人类可在约低10倍的药物浓度及药物剂量下实现相应的药效学反应,且支持该药在人体治疗中每周一次的给药方案。同时,Narsoplimab以约1 nM的半抑制浓度抑制了人血清中依赖凝集素途径的C5b-9激活,而高达500 nM的浓度对经典途径或替代的C5b-9激活均无明显影响^[7]。另Narsoplimab的药效学特征在人体临床试验中也得到了验证,健康志愿者每周一次4 mg·kg⁻¹静脉给药,该剂量在整个给药期间可抑制80%的凝集素通路活性,且耐受性良好^[7]。

3 药代动力学^[8]

Narsoplimab的药代动力学特征已在健康受试者和患者中进行验证,对于每周静脉注射2和4 mg·kg⁻¹的剂量,Narsoplimab的药代动力学(pharmacokinetics, PK)呈非剂量比例关系。每周静脉注射4 mg·kg⁻¹时的蓄积比范围为1.02至1.75;稳态(第36天测定)几何平均峰浓度C_{max}为36.9 μg·mL⁻¹, AUC_{0-1au}为2 314 μg·h·mL⁻¹;注射达三次即第15天给药后,达到稳态。静脉给药后,Narsoplimab的血浆峰浓度约出现在每次输注结束时。药代动力学参数结果以平均值[变异系数(coefficient of variation, CV)]表示,Narsoplimab在患者血液及亲水性血管外间隙中分布,CV%为10.9 L(65%)。Narsoplimab的总清除率呈浓度依赖性,在患者中CV%为0.12 L·h⁻¹(68%),患者中终末消除半衰期的CV%为209 h(73%)。Narsoplimab分解代谢途径代谢为小肽和氨基酸。体重是影响PK的显著协变量,种族或性别未观察到临床意义的差异。

4 临床评价

一项II期、单臂、开放标签关键性试验(NCT02222545),该试验共纳入年龄≥18岁且诊断为

持续性 TA-TMA 的患者 28 例,中位年龄为 48 岁(范围:22 岁~68 岁),17% 为白人,男性占 71%。24 例患者每周静脉注射 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Narsoplimab,4 例患者每周静脉注射 370 mg。28 例患者中 17 例发生 TA-TMA 指标改善,应答率达 61% (95% CL:41%~79%),20 例(74%) 的患者出现器官功能改善。17 例应答者中有 15 例在 Narsoplimab 治疗期间或停药后 14 d 内出现缓解,另 2 例患者存在血小板抑制的症状,这些症状缓解后即出现应答。从 HSCT 到 TA-TMA 确诊的中位时间为 73.5 d(范围:21~436 d),从 TA-TMA 确诊到首次给予纳索利单抗的中位时间为 13.5 d(范围:4~196 d)。TA-TMA 确诊后总患者的 100 d 生存率为 68% (95% CL:48%~84%),患者中位总生存期(median survival time, MOS)为 274 d(自确诊当日算),应答 17 例患者中 100 天生存率为 94% (95% CL:71%~100%)。首次给药后达到血液学缓解的中位时间为 36 天(范围:7~228 d)。对年龄 <65 岁和 ≥ 65 岁的患者缓解率分别为 58% 和 75%;伴有移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)、严重感染、多器官 TMA 受累的缓解率分别为 63%、63% 和 64%;肾功能、肺功能、胃肠道功能障碍的缓解率分别为 57%、40%、100%^[9]。

另一项研究来自拓展性获取项目(expanded access program, EAP)(NCT04247906),在该 EAP 研究中接受 Narsoplimab 治疗的 136 例患者,其中成人 86 例,儿童 50 例。这是迄今为止纳入 Narsoplimab 治疗 TA-TMA 的儿童和成人患者中样本量最大的研究。将各年龄组的患者被分为 2 组:一线用药组(首次接受纳索利单抗治疗),二线用药组(使用纳索利单抗前曾接受过一种或多种 TA-TMA 靶向药物治疗)。接受 Narsoplimab 治疗的高危患儿 1 年总生存率为 61.7% (95% CI:44.3%~79.0%),接受 Narsoplimab 一线治疗的患儿($n=12$, 32.4%) 1 年总生存率估计为 75.0% (95% CI:45.0%~100%),接受 Narsoplimab 二线及以上治疗的患儿($n=25$, 67.6%) 1 年总生存率为 56.2% (95% CI:35.5%~76.8%)。在所有成年高风险 TA-TMA 异基因移植患者($n=65$)中,一年总生存率为 52.3% (95% CI:39.2%~65.5%),而接受 Narsoplimab 一线治疗的患者($n=49$, 75.4%) 生存率为 58.0% (95% CI:43.2%~72.7%),接受 Narsoplimab 二线及以上治疗的患者($n=16$, 24.6%) 生存率为 40.5% (95% CI:15.1%~65.9%)^[10]。

将单臂研究($n=28$)和 EAP 研究中接受 Narsoplimab 作为一线治疗的的患者($n=77$)与

KSCTG 注册库(注册库包含日本 17 家机构,包括京都大学及其附属医院的 HCT 受者数据)患者进行比较时,单臂研究患者的风险比为 0.25, EAP 研究风险比为 0.38,单臂研究与 EAP 合并患者群体的风险比为 0.28(均 $P<0.0001$)。该项敏感性分析计算的风险比表明,经 Narsoplimab 治疗的患者死亡率降低 3 至 4 倍,置信度极高($P<0.0001$)。KSCTG 组与其他两组的 1 年生存率分别为:急性 GVHD 组 16.2% vs. 54.5% ($P<0.0001$)、器官功能障碍组(合并肾脏、肺部及神经系统功能障碍) 11.0% vs. 45.9% ($P<0.0001$)、全身感染组 16.6% vs. 35.2% ($P=0.0014$)。该结果表明单臂研究与 EAP 合并患者群体组的中位总生存期均优于 KSCTG 对照组^[11]。

一项同情用药研究纳入 20 例患者,成人 13 例、儿科 7 例。20 例患者中有 19 例(95%)被诊断为高危 TA-TMA。患者接受的中位剂量为 11 剂(范围:4 剂~34 剂)。3 例患者在 8 剂后出现应答。13 例患者接受超过 8 剂治疗,其中 10 例患者在中位追加 6 剂后达到完全应答(范围:2 剂~26 剂)。2 例无应答患者分别在 4 剂和 5 剂后因死亡终止治疗。成人患者缓解率为 62% (8 例/13 例),儿童患者缓解率为 71% (5 例/7 例)。所有应答者均出现实验室 TMA 指标改善^[12]。

5 安全性评价

NCT02222545 研究期间最常报告的不良事件为发热、腹泻、呕吐、恶心、中性粒细胞减少、疲劳和低钾血症。最常见报告的不良事件类型为感染,发生率为 71%,其中 61% 的患者出现 2 级或更高级别的感染。严重不良事件包括感染(36%),免疫系统疾病(18%)以及呼吸系统、胸腔和纵隔疾病(18%)。研究期间共发生 6 例死亡:1 例患者死于脓毒性休克,2 例患者分别死于进展性急性髓系白血病和中性粒细胞减少性脓毒症,另有 1 例患者死于 GVHD 和 TA-TMA。除研究期间死亡的患者外,无患者因不良事件退出研究^[9]。拓展性获取项目(EAP)中以及另一项同情用药研究^[12]中均未出现新的临床显著安全性信号。

NCT02682407 为一项在 Narsoplimab 治疗 IgAN 患者中开展的 2 期多中心临床试验,该试验报告的不良事件均为轻度或中度,且均为可逆性,未观察到 3 级或更高级别的药物不良事件,且未观察到脑膜炎球菌或者其他细菌感染的事件。Narsoplimab 在该研究中也表现出了良好的安全性和耐受性^[13]。

6 讨论

Narsoplimab 作为首个获批的补体系统凝集素途径效应酶 MASP-2 的抑制剂,为 TA-TMA 的治疗带来了突破性的进展。该药通过特异性的结合 MASP-2 酶,选择性靶向凝集素通路,可降低受损组织的补体激活,同时不破坏补体在抗感染中的有益作用,在耐受性和安全性均展现出显著的优势。Narsoplimab 的给药方案为每周 1 次静脉输注,药代动力学特征显示其半衰期长、稳态达峰快,且体重为唯一的剂量调整协变量,给临床给药方案调整带来便利性。

Narsoplimab 的获批标志着补体药物研发从 C5 时代进入“MASP-2 凝集素的时代”,未来补体系统有望在感染、自身免疫、神经等多领域成为治疗核心^[14]。未来仍需开展更大样本量的多中心随机对照试验,进一步验证其在不同人群中的疗效和长期安全性,同时探索其与其他免疫抑制剂、抗凝药物的联合治疗方案,为 TA-TMA 的个体化治疗提供更多依据。

参考文献:

- [1] CHOETTLER M L, GAVRIILAKI E, CARRERAS E, *et al.* Consensus statement defining response criteria for hematopoietic cell transplantation associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) directed therapy [J]. *Transplant Cell Ther*, 2025, 31 (9): 610—623.
- [2] JODELE S. Targeting the lectin pathway in TA-TMA [J]. *Blood Adv*, 2026, 10(1):181—182.
- [3] YOUNG S, VARADARAJAN I. Use of narsoplimab for eculizumab - refractory adult transplant - associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) [J]. *Ann Hematol*, 2026, 105(1):28.
- [4] DOBÓ J, KOCSIS A, GÁL P. Be on target: Strategies of targeting alternative and lectin pathway components in complement - mediated diseases [J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9:1851. 2018-12-08 [2026-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30135690/>.
- [5] SCHWAEBLE W J, LYNCH N J, CLARK J E, *et al.* Targeting of mannan - binding lectin - associated serine protease - 2 confers protection from myocardial and gastrointestinal ischemia/reperfusion injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (18): 7523—7528.
- [6] FREEMAN J, CUMMINGS J, CHUIDIAN M, *et al.* Development of pharmacodynamic assays to assess ex vivo MASP-2 inhibition and their use to characterize the pharmacodynamics of narsoplimab (OMS721) in humans and monkeys [J/OL]. *Blood*, 2020, 136: 26—27. 2023-11-08 [2026-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38022610/>.
- [7] DUDLER T, YASEEN S, CUMMINGS W J. Development and characterization of narsoplimab, a selective MASP-2 inhibitor, for the treatment of lectin - pathway - mediated disorders [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14:1297352. 2023-11-08 [2026-02-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38022610/>.
- [8] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Narsoplimab - wuug (YARTEMLEA) official prescribing information [EB/OL]. 2025-12-23 [2026-02-12]. <https://pi.omeross.com/us/yartemlea-uspi.pdf>.
- [9] KHALED S K, CLAES K, GOH Y T, *et al.* Narsoplimab, a mannan - binding lectin - associated serine protease - 2 inhibitor, for the treatment of adult hematopoietic stem - cell transplantation - associated thrombotic microangiopathy [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (22):2447—2457.
- [10] SCHOETTLER M L, PUSARLA SK, NANGIA N, *et al.* Narsoplimab results in excellent survival in adults and children with hematopoietic cell transplant associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) [J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(11):2040—2051.
- [11] MATSUI H, ARAI Y, KANDA J, *et al.* Survival in adults with high - risk TA-TMA: A comparative analysis of narsoplimab vs supportive care [J]. *Blood Adv*, 2026, 10(1):111—120.
- [12] CASTELLI M, MICÒ M C, GRASSI A, *et al.* Safety and efficacy of narsoplimab in pediatric and adult patients with transplant - associated thrombotic microangiopathy: A real - world experience [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2024, 59(8):1161—1168.
- [13] LAFAYETTE R A, ROVIN B H, REICH H N, *et al.* Safety, tolerability and efficacy of narsoplimab, a novel MASP-2 Inhibitor for the treatment of IgA nephropathy [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5 (11):2032—2041.
- [14] ELHADAD S, CHAPIN J, COPERTINO D, *et al.* MASP2 levels are elevated in thrombotic microangiopathies: Association with microvascular endothelial cell injury and suppression by anti - MASP2 antibody narsoplimab [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203 (1):96—104.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026-02-12)